



TITLE:

乳腺腫瘍と甲状腺の関係に関する 実験的研究

AUTHOR(S):

嘉海, 和男

CITATION:

嘉海, 和男. 乳腺腫瘍と甲状腺の関係に関する実験的研究. 日本外科宝函
1959, 28(8): 3179-3198

ISSUE DATE:

1959-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206996>

RIGHT:

乳腺腫瘍と甲状腺の關係に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)

嘉 海 和 男

〔原稿受付 昭和34年8月6日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE RELATIONSHIP BETWEEN MAMMARY TUMORS AND THE THYROID GLAND

by

KAZUO KANOMI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Many authors have reported on the relationship between mammary tumors and sex hormones, and it has been generally confirmed that sex hormones play an important role in neoplastic diseases of the breast. TAKUMA, in our institute, has done research in the histological field on the relationship between the adrenal cortex and ovaries and neoplastic diseases of the breast, and demonstrated that hormone imbalance originating in sex glands was present in these cases (TAKUMA, 1958), and HANEDA found histological changes in the anterior lobe of the pituitary gland (HANEDA, 1959).

Furthermore, it is well known that the internal secretory organs are intimately related, and that changes in one of them cause functional or even morphological changes in others. So, it is very interesting and important to study the hormonal environment in these cases.

In our institute, endocrinological studies on neoplastic diseases of the breast have been carried on systematically, and the studies here reported were conducted to clarify the relationship between mammary tumors and the thyroid gland.

RESULTS OF THE HISTOLOGICAL STUDIES

In mice with spontaneous mammary carcinoma, the lesions of the thyroid glands most often encountered, were of the colloidal type, and extremely large follicles were often observed. Among these large follicles, however, groups of very small ones with relatively high follicular cells and a small amount of colloid were seen and the arrangement of follicles in these thyroid glands was much more irregular than in normal mice. Findings such as those seen in carcinoma were also very frequent in the thyroid glands of mice with mastopathia-like-changes.

In the thyroid glands of mice treated with sex hormones, such irregularity in the arrangement of follicles was not found. In cases of EHRlich's tumor or BASHFORD cancer, low follicular cells and darkly stained colloid were seen, and these changes

were so common throughout the gland that irregular aspects, which were present in cases of spontaneous mammary cancer or mastopathia-like-changes, were not observed.

RESULTS OF STUDIES WITH RADIOACTIVE IODINE I¹³¹

In spite of the great changes found in the thyroid glands of mice with mammary tumors, the rate of uptake of I¹³¹ by their thyroid glands during the first 24 hours after intravenous injection of this tracer did not decrease as compared with the rate of uptake in normal mice.

Investigation with autoradiography, however, proved that the rate of uptake of I¹³¹ by the thyroid glands of mice with mammary tumors was different in nature from that of normal mice. In the thyroid glands of mice with mammary tumors, localization of radioiodine was very unequal, and many of the large follicles with low follicular cells did not show the presence of radioiodine. However, in the small follicles, which were found among the large follicles and gave an irregular aspect to the histological findings of the thyroid glands of tumor-bearing mice, dark granules of silver, indicating the presence of radioactivity, were found in great density.

The inequality, irregularity or non-uniformity in the histological findings as well as in the function between the follicles is characteristic in cases of mammary tumors, and it may be related to the condition of hormone imbalance, previously reported by TAKUMA.

目 次

緒 言	第1章 実験方法
第1篇 組織学的研究	第2章 実験成績
第1章 実験方法	考 按
第2章 実験成績	小 括
1. 正 常 群	第3篇 ラジオオートグラフによる研究
2. 乳癌発生群	第1章 実験方法
3. マストパチー様変化発生群	第2章 実験成績
4. 腫瘍移植群	考 按
5. 性ホルモン投与群	小 括
考 按	総括及び結語
小 括	文 献
第2篇 放射性ヨード (I ¹³¹) による研究	

結 言

乳癌と性腺との関係は, Schinginger (1889) の報告以来, 多数の人々によつて討究され, Lathrop, Loeb (1916) は卵巣が乳癌の発生に関与する事を明かにし, 更に Lacassagne (1939) は卵巣から分泌される Estrogen に発癌作用のあることを証明した。そして最近では, 同じく性ホルモン代謝に関係する副腎, 更に之等の高位中枢である脳下垂体, 更には視床下部へも検索が進められて来ている。一方, また乳腺の良性腫

瘍であるといつてよいマストパチーに就いても多くの研究があり, 殊に乳癌とマストパチーとの関係についての統計的観察, 組織学的検索, 内分泌学的研究はおびただしい数にのほつてゐる。

われわれの教室における乳腺腫瘍の研究は, 青柳教授が, マストパチー患者の問診から, その性生活環境が自然でないものの多い事実注目されたことに始るが, 先に Moszkowicz (1927) は, 之をマストパチーと名付けたとき, 已に性ホルモン系の失調に起因して起こる乳腺の変化であることを推察しており, その後

の研究によつて、性ホルモン代謝の異常がマストパチーの原因であることは認められながら、未だに明かでない点も多かつた。

共同研究者宅間、羽根田等は、乳腺腫瘍発生マウスについて、脳下垂体・副腎・卵巣の組織学的検索を行ない、このようなマウスに於けるホルモン代謝の異常を立証した。一方、周知のように、正常な生命現象の維持には、凡ての内分泌臓器から、そのホルモンが過不足なく分泌されることが必要で、この為に、各分泌臓器は相互に緊密な連絡を保ちつつその機能を進行しており、従つて、一つの内分泌臓器に起つた変化は、多

少とも他の内分泌腺の機能に変化をひき起すものと考えられ、殊に脳下垂体前葉からは、各内分泌腺の機能を支配する多種のホルモンが分泌され、又各内分泌臓器の分泌するホルモンが前葉に作用して、一定の内分泌的環境を形成すると考えられているので、上述のように、ホルモンのアンバランスが証明された乳腺腫瘍発生マウスに於ける、各内分泌臓器の組織学的並びに機能的変化を明かにすることは興味深いことである。私はこの研究の一環として、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺について、機能的、組織学的変化を検索した。

第1篇 組織学的研究

第1章 実験方法

試獣はマウス。マウスの乳腺腫瘍発生率には、その系によつて、著しい差異が認められる。又乳癌発生率の異なる系のマウスに於いて、その内分泌腺に検索を加えた Barry, Kennaway 等 (1919) の成績によれば、或る系統のマウス間では、甲状腺組織像に幾らかの差異が認められる。私は、岐阜産雑種マウス、京都大学純系動物センターから支給された dd 系マウス、NA₂ 系マウス、C3H 系マウス、京都北白川動物遺伝研究所から支給された H 系マウス等を用い、動物の成長・妊娠・腫瘍発生等の影響について、比較しながら検索した。

岐阜産雑種マウス、dd 系マウスでは、共同研究者越の方法にならつて、妊娠、分娩後授乳中絶を反復することによつて、高率に乳癌及びマストパチー様変化を生ぜしめることが出来たので、このものについて検索した。NA₂ 系マウス、dd 系マウスの一部、C₃H 系マウスでは、通常の飼育状態に於いて発生した乳癌マウスを検索に供した。又、エストラジオールベレット、テストステロンベレット移植を行なつたマウス及び Ehrlich 癌、Bashford 癌移植を行なつたマウスについても、その甲状腺の変化を検索した。

試獣は、燃料ガスによつて10秒以内に窒息死に至らしめ、死後直ちに甲状腺を摘出し、トルジョンバランスを用いて秤量して後アルコール固定及びホルマリン固定を行ない、型の如くパラフィンに包埋し、その前額面に於いて厚さ7μの切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色、アザン・マロリー染色、ヴァンギーソン染色、過沃度酸・シッフ染色を行ない、組織学的に

検索し、且つ甲状腺濾胞の大きさを計測した。計測は Ohida (1954) にならつて、甲状腺の中央部1/3の切片について、濾胞内腔直径を直角に交叉する二方向について測定して平均値をとつた。

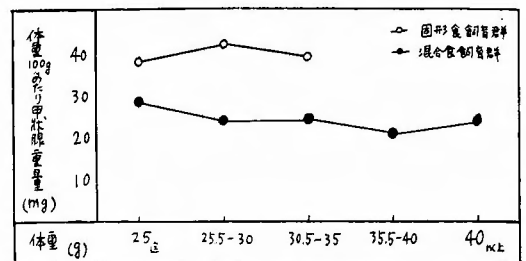
マウスの飼料は、小麦、オリエンタル固型飼料、キャベツを除く季節野菜の混合餌及び水を与えたものと、オリエンタル固型飼料と水だけを与えたものとがあつて、後述するように、両群の間には、2, 3の差異が認められた。

第2章 実験成績

1. 正常群

対照マウスの甲状腺重量は、第1表及び第1図の如くである。単位体重あたりの甲状腺重量は、体重が増加するにつれてやや減少する傾向を示した。又、オリエンタル固型食のみで飼育したマウスの甲状腺重量は、著しく大であつた。

甲状腺組織像は、Jackson (1916), Sugiyama (1939), Ohida (1954) 等の報告のように、腺中心部には比較的小さい濾胞が配列し、腺周辺部には比較的大きい濾胞がみられる。生後3週から4週迄の動物で

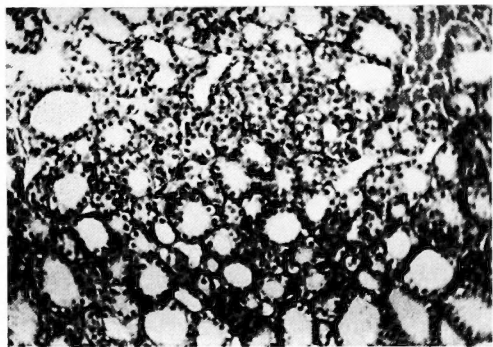


第1図 正常マウスの体重と甲状腺重量の關係

第1表 正常マウスの体重と甲状腺重量

体 重 (g)	混 合 餌 飼 育 群			オリエンタル固型食飼育群		
	例 数	甲状腺重量(mg)	体重 100g 当り 甲状腺重量(mg)	例 数	甲状腺重量(mg)	体重 100g 当り 甲状腺重量(mg)
21.5~25.0	7	7.0±1.8	28.4	4	9.3±0.4	37.7
25.5~30.0	20	6.6±0.3	24.0	10	13.9±0.8	41.9
30.5~35.0	12	8.3±0.3	24.6	2	13.0±2.0	39.1
35.5~40.0	5	8.2±0.8	21.3			
40.0~	1	11.0	24.7			

士……平均二乗誤差



第2図 生後1ヶ月のマウス甲状腺、濾胞は小さく、濾胞上皮は丈高く、核は丸く大きい。上皮内に空胞が多い。コロイドは淡染し、周辺空胞もみられる。(×200)

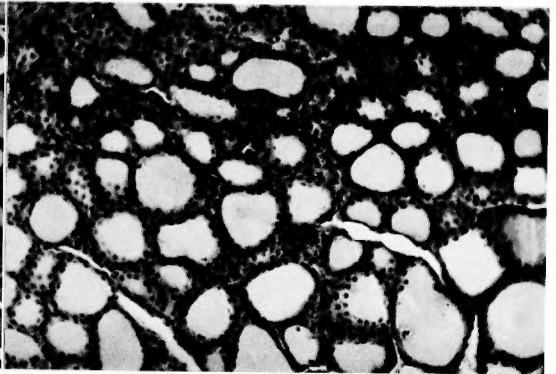
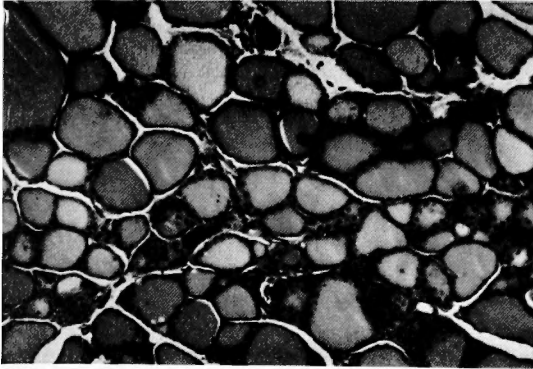
は、濾胞は凡て小さく、直径が50μを越えるものは稀で、濾胞上皮は円柱形乃至立方形で、核は丸く明るい。上皮細胞内にしばしば空胞も認められる。コロイドは淡染し、残渣様のもののみを認める濾胞も多い(第2図)。動物の成長に伴って、周辺部濾胞の大きさは増し、又、大きな濾胞がその数を増してくることは、第2表の如くであるが、大きな濾胞でも、濾胞上皮の高さは比較的良好に保たれ、極端に大きい濾胞

や、濾胞の崩壊や、融合や、濾胞内への出血などは認められないか、極めて稀である(第3,4図)。ラットやマウスでは、甲状腺機能が性周期によつて変動することは、Lee (1928), Soliman, Reineke (1952, 1954) 等によつて報告されているが、私の行つた組織学的検索の上では、明かな特徴は見出し難かつた。又、妊娠による甲状腺の変化については、Chardard-Raimbault (1952) は、妊娠中期及び末期に濾能亢進があり、コロイドの減少、小濾胞の形成があるといっているが私の所見では、妊娠後期に於ける甲状腺は、特に濾能亢進していると思われるような所見はなく、比較的コロイドを多量に保有する濾胞が多く認められた。コロイドは、同一甲状腺でも、エオジンに濃染するものと淡染するものとが、しばしば混在するけれどもアザン染色でも濃淡の色調差を認めた。しかし正常マウスでは、比較的同一の色調を呈するものが多かつた。過沃度酸・シッフ反応は一様に強く陽性を示し、周辺空胞は、生後6ヵ月以上の動物では、余り認められず、少数例の、しかも極く一部の濾胞に認められた。しかし生後400日の1例に、極めて多くの周辺空胞が認められた(第5図)。

2. 乳癌発生群

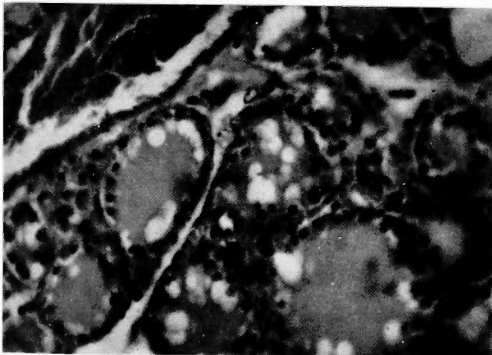
第2表 濾胞直径100分比・対照例

濾胞 直径μ	～10	～20	～30	～40	～50	～60	～70	～80	～90	～100	100 以上
生存日数											
30	12.1	16.7	37.9	21.9	8.3	2.7					
130	2.5	8.3	26.1	28.0	15.3	9.2	4.8	2.2	1.9		1.6
300	3.7	9.7	23.4	26.0	13.4	7.8	8.7	2.7	3.7	0.3	1.0
311	4.4	14.5	21.4	26.4	12.6	10.0	5.0	1.9	1.9	0.6	1.3
357	5.2	8.7	28.5	19.2	18.6	9.3	4.7	2.9	1.2	0.6	1.2
363	6.7	13.4	28.9	21.9	11.3	5.8	4.9	2.4	0.3	0.3	1.2
380	4.0	6.5	10.0	25.6	19.9	14.0	12.6	1.1	2.5	1.1	2.5
466	1.8	7.3	22.4	20.2	16.5	12.8	7.3	4.1	2.8	0.9	4.1



第3図 生後363日、乳腺に変化のないマウスの甲状腺。中、小濾胞がみられる。配列の不斉、濾胞の崩壊はない、コロイドは一樣に中等度に染まる。(×200)

第4図 生後130日、乳腺に変化のないマウスの甲状腺。中、小濾胞と、やゝ大きい濾胞もみられる。コロイドはやゝ濃染したものもあるが、不斉は軽度である。(×200)



第5図 生後400日、最終分娩後80日を経過して、乳腺には変化なし。濃染したコロイドの中に多数の周辺空胞がみとめられる。(×400)

乳癌発生マウスの生存日数は、209日から700日、腫瘍発生(発見)後生存日数は14日から177日に及ぶものについて検索した。又妊娠、分娩の影響をさけるために、最終分娩後50日以上、長いものは400日を経て検索した。

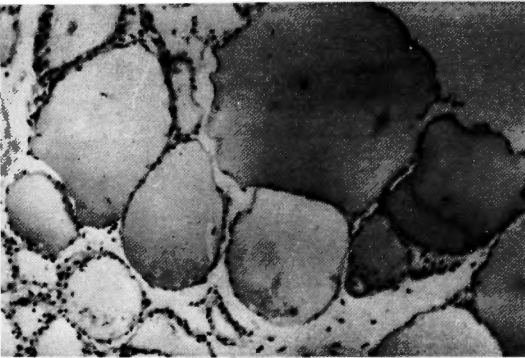
単位体重あたりの甲状腺重量は、体重の増加に伴つて減少する傾向を示すことは、正常マウスの場合と同じである(第3表)。一般に正常マウスに比べて、甲状腺重量が減じているとはいえない。腫瘍の大きさと甲状腺重量の関係には、明かな相関性は認められないが、腫瘍重量が体重の10%をこえるものでは、単位体重あたりの甲状腺重量は、腫瘍重量が体重の5%以下のものより、平均値に於いて可成りの減少を示した(第4表)。

乳癌発生マウスの甲状腺の組織学的所見では、濾胞上皮の極端な扁平化とコロイドの貯溜、濃染を高率に認め、之によつて約2/3が膠様甲状腺腫というべき像を示した(第6,7図)。乳癌マウスに於いて、濾胞上皮が正常マウスに比べて扁平となり、濾胞が拡大することは、Larinow (1929) 等も報告しているが、殊に特徴的なのは、その濾胞の配列が、対照に比べて非常に乱れていることで、ごく小さい濾胞の集合と、極端に大きい濾胞とが雑然と混じているのである。又、膠様甲状腺腫像の1部に、実質性甲状腺腫像というべき

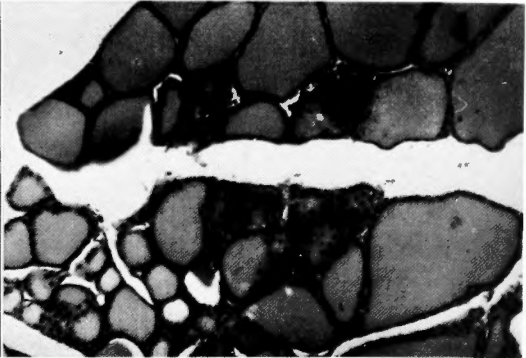
第3表 乳癌例の体重と甲状腺重量

体 重 (g)	dd 系 乳 癌 例			NA ₂ 系 乳 癌 例		
	例 数	甲状腺重量(mg)	体重 100g 当り 甲状腺重量(mg)	例 数	甲状腺重量(mg)	体重 100g 当り 甲状腺重量(mg)
~30.0	3	6.3±0.6	26.6	6	7.8±0.7	28.9
30.5~35.0	4	7.5±0.6	22.1	12	8.1±0.7	25.0
35.5~40.0	3	9.0±0.4	23.6	9	9.7±0.6	26.4
45.0~	3	8.0±1.3	17.4	6	7.3±0.7	15.9

±……平均二乗誤差



第6図 生後576日、乳癌発生後76日を経過したマウスの甲状腺、膠様甲状腺腫像が著明で、濾胞上皮は極端に圧平されている。
(×200)

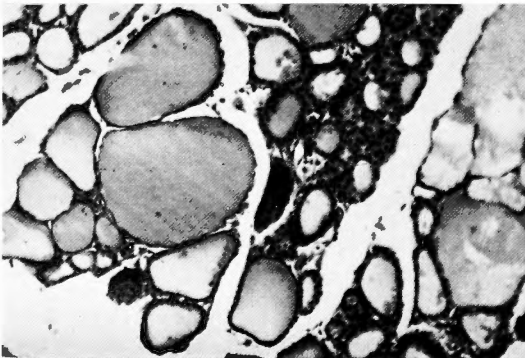


第7図 生後466日、乳癌発生後28日を経過したマウスの甲状腺、濃染するコロイドを入れた、上皮の丈の低い、大きな濾胞と、小濾胞群とが混在する。
(×200)

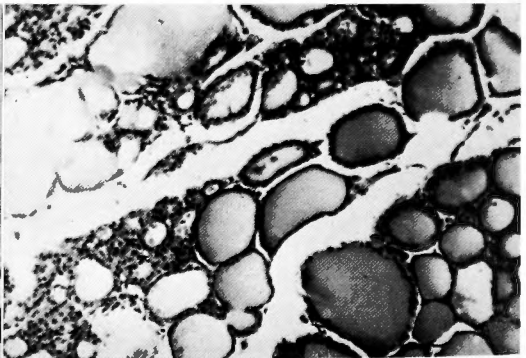
第4表 腫瘍の大きさと甲状腺重量

腫瘍重量	dd系乳癌例			NA ₂ 系乳癌例		
	例数	甲状腺重量(mg)	体重100g当り 甲状腺重量(mg)	例数	甲状腺重量(mg)	体重100g当りの 甲状腺重量(mg)
体重の5%以下	1	10.0	28.5	13	7.7±0.4	25.4
体重の10%以上	4	8.8±0.7	21.4	7	5.2±0.6	25.2

±……平均二乗誤差



第8図 生後400日、乳癌発生後130日を経過したマウスの甲状腺、膠様甲状腺腫像と小濾胞群の混在がみとめられる。一部濾胞の崩壊もみられる。
(×200)



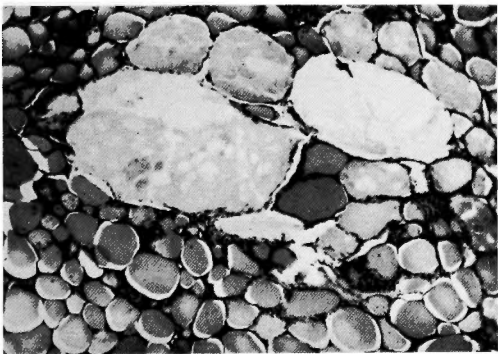
第9図 生後400日、乳癌発生後130日を経過、配列が乱れ、大濾胞と小濾胞群が混在している。濾胞の崩壊融合する像もみられる。
(×200)

増殖性の組織像を認めるものもあり、乳癌例の約1/4にこの特徴を認めた(第8,9)図。又、1/3以上に濾胞上皮の脱落、濾胞の崩壊、融合、濾胞内への出血等が認められた。貯溜されたコロイドは、アザン・マロリー染色では青色をとるものが多く、又多染性を認めるものも多い。シッフ反応で陽性度の弱いものも認められる。また小濾胞の1部には周辺空胞も認められる。濾

胞の計測を行つたものでは、直径50μ以上の濾胞は平均33.9%で、正常例に比べて著しく増加し、直径100μ以上のものも多い(第5表)。このような変化は、dd系、NA₂系、岐阜産雑種マウスの各々に共通して認められるが、特にdd系乳癌マウスでは、濾胞中心部に近く濾胞の崩壊融合したと思われる巨大な囊腫様の変化を認めるものが多かつた(第10図)、腫瘍発生後の日

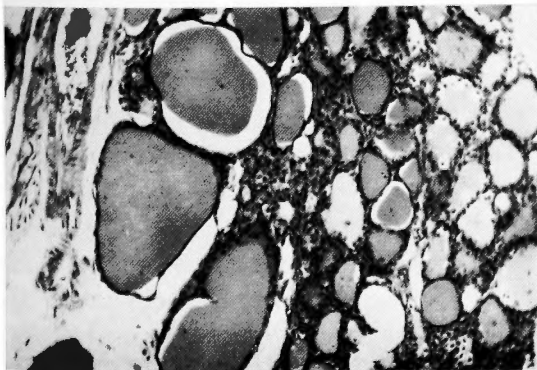
第5表 濾胞直径100分比・乳癌例

濾胞 直径μ 生存日数	～10	～20	～30	～40	～50	～60	～70	～80	～90	～100	100 以上
350	1.2	10.4	31.5	26.0	13.8	8.3	2.1	1.0	1.4		1.4
355	8.5	18.0	26.0	17.1	11.4	8.1	7.1	1.9			1.9
368	0.7	2.2	10.0	14.9	14.9	10.1	11.2	11.9	8.2	3.7	11.9
372	2.5	4.1	7.4	13.1	13.9	9.8	8.2	6.6	9.0	7.4	18.0
466	5.7	10.0	20.6	19.2	15.2	8.6	7.5	5.5	1.7	2.6	3.4
576	3.6	6.4	21.1	18.3	15.9	10.8	6.8	4.8	2.0	1.2	9.2
700	4.7	9.5	26.8	21.0	14.0	8.4	4.7	3.9	4.5	0.3	2.2



第10図 dd 系乳癌発生マウスの甲状腺，中央部近くに，しばしばみられる巨大な濾胞，上皮は圧平されて，濾胞の融合がうかがわれる。（×200）

数と，甲状腺組織像の変化との間には，明かな関係は認められなかつた。即ち，腫瘍発生後177日を経過した例でも，上皮は比較的丈が高く，濾胞配列の不規則度は軽度であつたし，腫瘍を発見して14日後に検査した例でも，膠様甲状腺腫像が著明であつた。しかし，



第11図 生後310日，マストバチー様変化がみられたマウスの甲状腺，巨大な濾胞と，増殖性小濾胞群の混在，小濾胞群ではコロイドは淡染し，周辺空胞がみられる。（×200）

腫瘍の大きいマウスでは，多少とも大きい濾胞が多く，膠様甲状腺腫像を呈するように思われた。

3. マストバチー様変化発生群

生後300日から646日，最終分娩後74日以上300日を経たマウスの乳腺に，マストバチー様変化のみられた16例について検索した。

マストバチー様変化の認められたマウスに於いても，正常対照群に比べて著しい変化が認められた。即ち，極端に濾胞上皮の圧平された，コロイドを充満する濾胞の存在が目立ち，濾胞の崩壊，出血の認められるものが多くて約半数を占め，乳癌例と同じく，濾胞の配列の不齊はその約3/5に認められた（第11，12，13図）。また増殖性変化は乳癌例に於けるよりも数多く認められたが，濾胞の計測を行つた結果も，乳癌例と同じく，平均濾胞直径の増大，殊に巨大な濾胞の増加を示している（第6表）。

4. 腫瘍移植マウス群

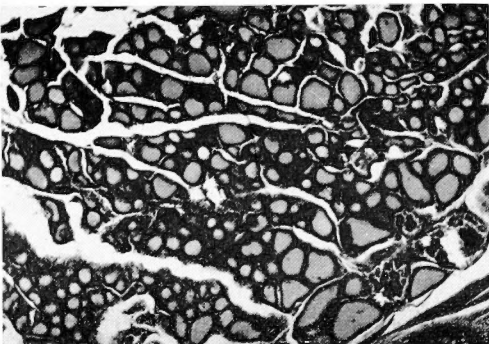
移植された腫瘍が，マウス甲状腺にどのような変化



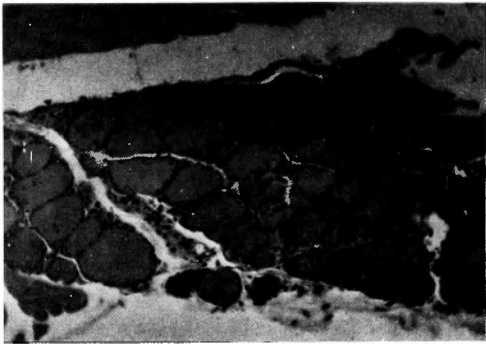
第12図 生後489日，最終分娩後106日を経過，マストバチー様変化がみとめられたマウスの甲状腺。濾胞の崩壊融合像が著明で，一方，小濾胞群の混在がみられる。（×200）

第6表 濾胞直径100分比・マストバチー例

生存日数	濾胞直径μ	～10	～20	～30	～40	～50	～60	～70	～80	～90	～100	100以上
310		5.1	10.2	20.8	22.4	16.5	9.9	1.3	1.6	3.5	0.1	5.1
310		0.4	0.4	5.1	12.0	7.7	14.5	13.7	10.7	8.5	6.8	20.0
521		3.1	12.4	16.2	22.4	18.0	5.6	10.0	3.7	1.9	2.5	4.4
527		3.5	11.6	18.0	22.0	13.9	12.2	5.8	3.5	3.5	1.2	4.7
545		8.2	16.9	26.7	21.4	11.5	5.8	3.3	1.2	1.2	0.4	3.7
545		4.1	9.0	27.5	23.4	15.8	8.1	5.4	3.6	0.9	1.4	10.5



第13図 生後300日，最終分娩後100日以上を経過して，マストバチー様変化がみとめられた，マウスの甲状腺．中，小濾胞の混在，殊に小濾胞群が著明にみとめられる．（×200）



第14図 腫瘍移植マウスの甲状腺．核，コロイドは濃染し，上皮は一様に圧平されている．空胞もみとめられない．（×200）

5. 性ホルモン投与群

エストローゲンが，乳癌に対して，発癌性及び発育促進性を持つことが明らかにされているし，一方，乳癌，マストバチーの場合，性ホルモンのアンバランスが存在することも，己に周知の事実である．而も性ホルモンと甲状腺の関係は，特に女性ホルモンについて古くから注目され，多くの臨床的観察や動物実験がある．従つて，乳腺腫瘍の際に甲状腺に認められる組織学的変化は，多分に性ホルモンの影響によるに違いないが，諸家の実験成績はまちまちで，実験方法も種々である．私は，殊に長期にわたる性ホルモン投与の，甲状腺に対する影響をみるために，次のような実験を行なつた．

生後1ヵ月のマウス皮下に，エストラジオールベレット1.25mgを埋没，50日後に第2回の，100日後には第3回の埋没移植を行つた．又，テストステロンベレット6.25mgを同様に埋没し，甲状腺の変化を組織学的に検索した．

エストラジオールベレットを移植して，乳腺症様変化を来したマウスの甲状腺は，一般に肥大し，濾胞上皮の丈は高いものが多く，上皮内空胞も認められ，コ

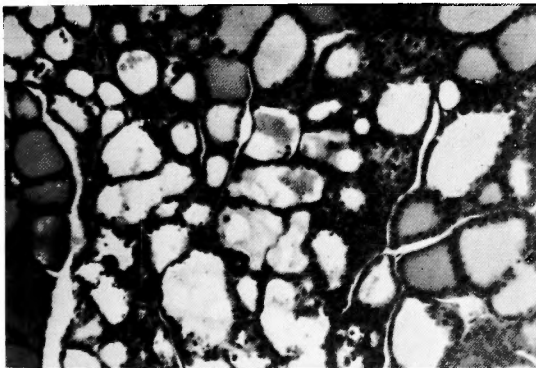
を与えるか検索し，乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺の変化と比較する目的で，次の実験を行なつた．

生後1ヵ月から3ヵ月のマウスの皮下に，Ehrlich腹水癌マウスの腹水を注射．約1週間後に，注射部位に一致して弾性硬の腫瘤を触れるようになり，腫瘤は徐々に増大し，遂には皮膚を穿破して潰瘍を形成し，出血を来し，動物は衰弱して死亡するが，腫瘤形成後10日から30日目に動物を屠殺し，甲状腺を摘出して組織学的に検索した．又，他のマウスには，Bashford癌の薄片を皮下に移植し，腫瘤の形成をみて1ヵ月から2ヵ月後に動物を屠殺して検索した．

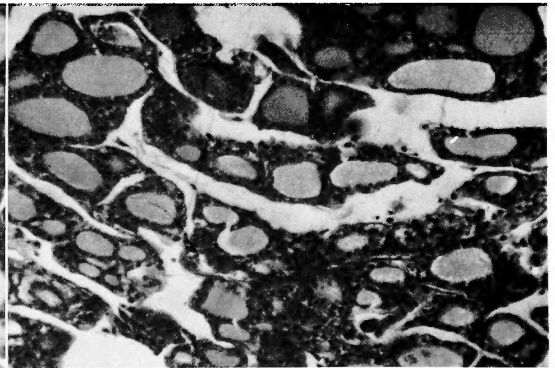
腫瘍を移植されたマウスの甲状腺は，第14図のように，濾胞上皮はいずれも高さを減じ，上皮内に空胞なく，核も濃染し，コロイドも貯溜濃染し，対照例に較べるとその機能は低下していると思われ，増殖像はみられない．しかし，また濾胞の融合や出血像はみられない．コロイドは一様に濃染していて，各濾胞は一様に機能を低下しているように思われ，乳腺腫瘍発生マウスに於けるような，不斉な感じはない(第14図)．

第7表 濾胞直径100分比・性ホルモ投与例

マウス 番号	濾胞 直径 μ	～10	～20	～30	～40	～50	～60	～70	～80	～90	～100	100 以上
エストロゲン群												
503		4.1	9.5	27.6	33.0	10.0	7.4	6.1	1.4	0.7		
512		5.6	7.0	30.0	17.5	10.5	14.0	7.0	3.5	3.5	0.7	0.7
540		13.3	28.4	24.2	17.5	9.2	2.5	0.8	0.8	0.8	0.8	1.7
アンドロゲン群												
21		3.1	5.4	12.3	21.5	18.5	20.8	8.5	3.8	2.3	1.5	2.3



第15図 エストラジオールベレット埋没マウスの甲状腺。濾胞上皮の萎縮壊死がみられる。乳腺所見：嚢腫様変化。



第16図 エストラジオールベレット埋没マウスの甲状腺。マストパチー様変化がみとめられた。濾胞の配列がやゝ乱れているが、上皮高は保たれ、コロイドは淡染している。

ロイドは少量で淡染し、残渣様のもののみを入れる濾胞も多く、増殖像もしばしば認められた。又、コロイドの多染性もしばしば認められた。1回及び2回埋没のものよりも、3回埋没後、更に長期間生存したマウスの方に、濾胞配列の不斉が著しかった。しかし直径 50μ 以上の濾胞は比較的少く、 100μ 以上の濾胞をもつものは稀であつた(第7表)。

テストステロンベレットを埋没した動物の甲状腺には、濾胞配列の不斉や、濾胞の崩壊や、上皮の脱落等は認められなかつた。上皮の高さは比較的保たれていたけれども、特に丈の高い上皮をもつ濾胞もみられず、特に大きい濾胞もなかつた。コロイドは一様に染色され、上皮内に空胞はなく、周辺空胞は一部に少数認められた(第15, 16図)。

考 按

乳癌及びマストパチー様変化を来したマウスの甲状腺には、対照に較べて著しい変化がみられる。この変化が、乳癌及びマストパチー様変化の成立、或いはその経過に、如何なる意味を持つものであるかを、性ホ

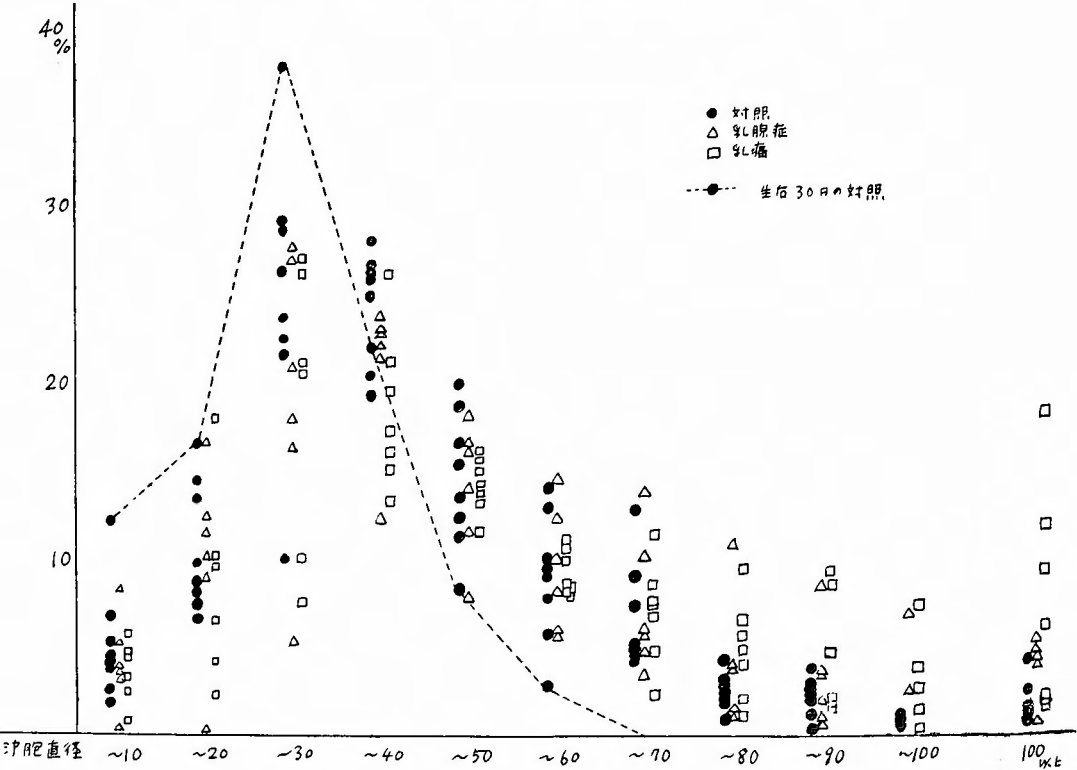
ルモンの影響及び移植腫瘍の甲状腺に及ぼす影響について検索した結果とから、総合して考えてみよう。

乳癌及びマストパチー様変化を来したマウスには、濾胞の拡大、上皮の扁平化、コロイドの貯溜、濃染がしばしばみられる。乳癌45例中34例、マストパチー様変化群16例中13例の甲状腺の1部、或いは全体に、膠様甲状腺腫というべき像を認め、直径 50μ 以上の濾胞が、濾胞全体の1/3を占め、 100μ 以上の著しく拡大した濾胞の数も対照に比べて多い(第8, 9表, 第17図)。甲状腺濾胞の大きさは、一般に動物の成長に伴なつて増してゆくもので、Ohida (1954)は、生後20日迄のマウスでは、直径 50μ をこえる濾胞は殆どみられないが、生後30日頃から、 50μ をこす濾胞が増加して来て、60日から80日頃もつともその数を増し、以後やや減少して来て、180日頃から又増加してくるという。又、周辺部の濾胞の大きさは、生後日数と共に増加するといわれている。Rohdenburg, Bullock(1915)は、老年の対照マウス25例中6例に膠様甲状腺腫というべき像をみ、Larinow(1929)も、上皮の扁平化を報告している。一

第8表 … () 内の数字は当該変化が部分的であつた例数

区 分 及 び 例 数				濾胞配列不正	膠様甲状腺腫	実 質 性 甲 腺 腫	膠 様 甲 状 腺 腫 + 実 質 性 甲 腺 腫	正 常
乳 癌 群	雑 種	20	13	15 (13)	12 (11)	8	2	
	NA ₂ 系	14	6	8 (2)	5 (2)	1	2	
	dd 系	11	9	11 (3)	2 (2)	1		
	計	45	28	34 (18)	19 (15)	10	4	
マ ー ス ト パ チ 群	雑 種	11	7	8 (6)	5 (5)	4		
	dd 系	5	5	5 (3)	8 (1)	3		
	計	16	12	13 (9)	13 (6)	7		
対 照 群	雑 種	22	9	12 (12)	6 (6)	3	6	
	NA ₂ 系	6	3	2 (2)	2 (2)	1	3	
	dd 系	11	2	5 (3)			6	
	計	39	14	19 (17)	8 (8)	4	15	
エ ス ト ロ ゲ ン 投 与 群	雑 種	14	6	4 (4)	7 (5)	1	4	
	dd 系	12	9	11 (5)	9 (9)	9		
	計	26	15	15 (9)	16 (11)	10	4	

第17図 濾胞直径 100 分 比



第9表 大濾胞出現率・平均

	直径50 μ 以上	直径100 μ 以上
生存300日以上 の対照	21.3 (%)	1.9 (%)
乳癌例	33.9	6.9
マストパッチー例	32.3	6.4

般に、大きくて濾胞上皮が低く、濃染するコロイドを多量に含むものは休止濾胞、小さくて上皮が高く、淡染するコロイドを少量含むものは、コロイド排出を行いつつある機能濾胞と考えられているから、乳癌及びマストパッチー様変化を来したマウスの甲状腺では、休止濾胞が増加しているといえる。しかし、乳癌及びマストパッチー様変化を来したマウスの甲状腺では、休止濾胞の増加がみられる一方、幼弱動物にみられるような小濾胞の集団がしばしば認められ、実質性甲状腺腫というべき像を混在しているものもあり、直径50 μ 以下の濾胞、殊に20 μ 以下の濾胞の数は、大きい濾胞の数の増加から予想されるほどには少なくない。そのために、これらのマウスの甲状腺組織像は、対照のそれに比べると著しく混乱しており、乳腺腫瘍マウスの甲状腺を特徴づけている、濾胞の融合するような像や、濾胞の崩壊や、濾胞内への出血像も、乳癌マウス、マストパッチー様変化発生マウスに多く認められるが、対照例には殆どみられない。アザン染色によると乳癌及びマストパッチー様変化を来したマウスでは、多染性を示すものが多く、濾胞の機能的不一致の一端をうかがうことが出来る。

甲状腺と性ホルモンの關係についての、観察や研究の歴史は古い。春期発動期、妊娠時には甲状腺の腫脹を来すし、甲状腺機能低下症では無月経や不妊を来す。Soliman, Reineke (1954)はマウス甲状腺のヨード摂取率は性周期によつて変動のあることを認めているし、Hertz (1940), Gorbman (1952), Chardard-Raimbault (1952)等は、妊娠中の動物甲状腺に、組織学的、機能的变化のあることを報告している。検索に供した乳癌及びマストパッチー様変化を来したマウスは、いづれも最終分娩後50日以上を経過して、このような周期的変動とは、質的にも量的にも区別される変化を示しているのである。

エストロゲンの甲状腺に対する作用については、甲状腺機能促進的に作用するという報告と、却つて機能を抑制するという成績とがある。これは、主として与えられるエストロゲンの量と期間によると考えられる。一般にエストロゲンを短期間投与した場

合、甲状腺機能は1次的に亢進するといわれ、武藤 (1932), Andersen (1934)等は、少量のエストロゲンを投与した動物の甲状腺に、著明な増殖を認めたという。しかし長期間の投与はかえつて機能抑制的に働くといわれ、Karp, Kostkiewicz (1934), Kreitmair, Sieckmann (1939), 井倉 (1927)等は、濾胞の拡大、上皮の扁平化及び萎縮変性像、コロイド増量等を認め、高折 (1955)は、エストラジオールの投与量に正比例して、甲状腺重量が増大する傾向を認め、組織学的に著明な増殖像を認めたという。私は、エストラジオールをペレットの形で投与し、長期間にわたる、エストロゲンの甲状腺に対する影響を検索したが、甲状腺の肥大と、組織学的には軽度の増殖像及び機能亢進像を認めた。しかし、ペレット埋没後、長期間生存したものでは、乳癌、マストパッチー例と同じく配列の不斉が目立つて来て、濾胞の崩壊や、融合像も認められた。又、アザン染色では、多染性を認めるものが多かつた。安藤 (1954)はエストラジオールは毒性が強いので、大量投与するとストレスとして働き、従つてコーチゾン、ACTHを投与したときと同じように、副腎を介して甲状腺に作用する機序も考えられるというが、このように長期間のエストラジオール投与に於ては、ストレスの概念のみでは理解しがたく、高折 (1955)も、エストラジオール投与による甲状腺の増殖像は、ACTHやコーチゾンによるものより著しく、エストラジオール以外の合成卵胞ホルモンにも、甲状腺増殖作用があるので、卵胞ホルモン一般として、甲状腺増殖作用もあると考えている。宅間 (1958)によれば、乳癌マウスでは、卵巢の卵胞形成は不良で、卵胞ホルモン分泌は少ないと思われるが、マストパッチーでも、変化は比較的軽度であるけれども、1/3以上に卵胞发育障害を認め、いつも、必ずしも、卵胞ホルモンが異常に多く分泌されている状態ではない。従つて、これらの動物にみられる甲状腺の変化を、たゞエストロゲン過剰でのみ考えるわけにはゆかない。

アンドロゲンは、少量では甲状腺機能を亢進し、大量長期に与えると抑制されるという。安田 (1928). 斎藤 (1927)は、白鼠に牛辜丸末を与えて機能亢進像をみ、Nathanson (1940)は、幼若白鼠にテストステロンプロビオネートを与えて増殖像をみている。高折 (1955)は白鼠に於いて重量の増大と増殖像を認めた。私は、テストステロンをペレットの形で投与したが、上皮高は保たれているが、特に増殖、機能亢進の像はなく、むしろ静止の状態にあるように考えられ、

また濾胞の崩壊や、融合等はいみじくもみられなかつたし、コロイドの濃染や稀薄化もなく、特に機能の異常はないようにみえた。

腫瘍の存在が、ストレスとして副腎に作用して、その機能亢進をもたらす、その結果、分泌された副腎皮質ホルモンが、甲状腺に作用することも考えられるが、増田、宅間 (1956) は、乳癌発生マウスの副腎には、皮質細胞が結節状に増殖し且つ肥大し、また網状層へ脂肪変性細胞が出現する等のことから、Selye のストレス概念からすれば、抵抗期の状態とも考えられると述べている。副腎皮質の甲状腺機能に及ぼす影響については、多くの臨床的事実及び実験成績があるがいずれを以てしてもまだ充分に解明されてはいない。山本 (1956) は、これ等の成績を総括して、正常動物に於いて、副腎皮質は、そのホルモンによつて、抑制的支配を絶えず甲状腺に及ぼして、副腎皮質機能亢進では甲状腺抑制作用がますます強まるといい、また石井 (1956) は、副腎皮質ホルモンは、下垂体前葉の向甲状腺ホルモンの分泌は抑制しないけれども、下垂体以外で直接甲状腺に作用してその機能を抑制するものだろうといっている。従つて、上述のような副腎機能亢進の存在するマウスでは、それがストレス起源のものにせよ、他の原因によるものにせよ甲状腺は抑制的な影響をうけていると考えられるが、乳癌及びマストパッチ様変化を有するマウスの甲状腺では、大きな上皮の扁平な休止濾胞がしばしばみられ、而もまた一方に増殖像を伴う小濾胞の集まりもみられるので、甲状腺全体としての機能は、一言に尽しえない複雑さを持つていてと考えてよいであろう。

羽根田 (1959) は、乳腺腫瘍発生マウスに於いて、下垂体前葉の色素嫌性細胞の増加と好酸性細胞の多少の減少を観察しているが、Halmi (1950) や Purves, Griesbach (1951) は、脳下垂体前葉の塩基好性細胞が、向甲状腺ホルモン分泌作用をもつていてと主張しており、又、Schart (1954) 等は、甲状腺剔除細胞といわれる塩基好性細胞は、色素嫌性細胞が分泌型となつたものであらうといっている。従つて、乳腺腫瘍発生マウスでは、下垂体前葉の向甲状腺ホルモン分泌は決して亢進していないし、また著しく低下もしてないと考えられるから、この際の甲状腺の著しい変化が、下垂体前葉の、甲状腺支配の変動によるかどうかは明らかではない。

マウスは、乳癌が発生しても、その為に運動が出来なくなり、食餌がとれなくなるようなことがなけれ

ば、可成り長期間生存する。従つて、生体の代謝に深い関係をもつ甲状腺は、その間、多かれ少なかれ、腫瘍の代謝にも影響されることは考えられる。しかし、移植された腫瘍の存在のもとに、10日以上2ヵ月生存した動物の甲状腺は、濾胞上皮の様な扁平化、コロイドの貯溜という、機能の低下像を示したけれども、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺にみられるような、大小不同の甚だしい濾胞の混在や、増殖像や、コロイドの染色性の差異などはみられなかつた。腫瘍を移植された動物は、長期間生存させることはむづかしいので、移植腫瘍の、長期にわたる甲状腺への影響は観察出来なかつたが、乳腺腫瘍発生後、1ヵ月以内に屠殺した動物の甲状腺でも著しい変化を認めうるので、乳腺腫瘍発生マウスにみられる変化の殆どは、腫瘍の成立に先立つて、存在したものと考へて差支えないと思う。

以上考察して来たように、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺の変化は、単純に、エストロゲン過剰とか、アンドロゲンの影響とか、或いは副腎、脳下垂体、或いは腫瘍の影響とかで説明することは出来ないほど、複雑であり、著明なものである。しかし、本質的には、同様の変化は、老令の対照マウス、殊に老令の雌マウスには、低率ではあつても認めうるもので、Rohdenburg, Bullock (1951) によれば、乳癌例に特異的なものではないという。マウス乳癌の発生には、生後ある期間の生存が必要で、人間の場合と同じく、癌年令の概念を適用出来る。このことは、長期間の生存ということ自体、癌発生の要因と密接に結びついているので、Rohdenburg 等のいうように、乳癌マウスの甲状腺に認められる変化を非特異的なものとするよりも、むしろ老令雌マウスの甲状腺にみられる変化こそ、癌発生の要因である“何か”の表徴と考えるべきだと思ふ。即ち、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺の変化については、已に実証された性ホルモンのアンバランス、脳下垂体、副腎系の失調、腫瘍の代謝産物による影響等の凡てが参加するであらうが、殊に雌マウスに於ける、性ホルモン代謝を中心とするホルモン環境の異常が強く影響し、それは又、乳腺腫瘍発生の重大な要因となつてゐるものでもあると考える。又個々の甲状腺濾胞、或いは腺葉別に、機能相の差異が存在することが認められているが、それに関連して、濾胞毎に或いは腺葉毎に、変動するホルモン環境或いは自律神経刺激に反応する態度にも差異があつて、或時は増殖性の刺激に反応し、或ものは抑制的的刺激に対応するという風に、多様な反応を呈すると仮定しなければ、乳

腺腫瘍の際に認められる組織像の複雑さを理解するのは困難である。

甲状腺の所見からは、乳癌と乳腺症様変化を来したものと間に、確たる區別をつけ難かつた。宅間は、副腎、卵巣の変化は、マストバチーの方がより軽度であり、マストバチー様変化から進んで乳癌となる過程を推察しているが、甲状腺の変化からは、両者は同程度、同質のものであり、乳癌とマストバチーの密接な關係を推察せしめるに充分であり、これらの変化は、マストバチー、乳癌の発生以前に存在して、腫瘍成立の要因と密接に結びつくものと考えられる。

小 括

1) 乳癌発生マウス、マストバチー様変化発生マウスの甲状腺には、著明な変化が認められる。即ち、濾

胞の拡大、上皮の扁平化、コロイドの貯溜が顯著で、これ等と増殖像が混在し、複雑な組織像を呈する。

2) エストラジオールベレット移植により、甲状腺は肥大し、増殖像及び機能亢進像を認めた。長期にわたるものでは、濾胞の拡大、濾胞配列の不正もみられ、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺組織像に類似した。

3) テストステロンベレット移植によつては著明な変化は認められなかつた。

4) 腫瘍移植マウスでは、一般的な機能低下像がみられた。しかし乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺のような複雑な像はみられなかつた。

5) 乳癌発生マウスの甲状腺と、マストバチー様変化を来したマウスの甲状腺の間には、組織像の上では、明かな相違は認められなかつた。

第 2 篇 放射性沃度 (I^{131}) による研究

甲状腺の機能は、そのホルモン、サイロキシンの分泌をすることにある。甲状腺は、血漿中の無機沃度を摂取、集積し、この沃度がチロジンと結合してヨードチロジン、更に二分子が結合してサイロキシシンとなる。この沃度代謝の詳しい研究が行なわれるようになったのは、放射性沃度の出現以来のことであつて、Hertz (1938) は、半減期25分の放射性沃度 I^{128} を用いて、兎の甲状腺が、沃度を高濃度に摂取することを認め、続いて Hamilton (1939), Hertz (1940, 1941) 等が、相次いで放射性沃度を用いて甲状腺研究を行ない、甲状腺機能亢進時に放射性沃度摂取が増し、機能低下時には減少することを認め、更に、半減期8日の I^{131} が発見、応用されるに至つて、之を用いての検索が容易となり、 I^{131} 甲状腺摂取率は、甲状腺機能を指示するのに有力なものであることが、広く認められるに至つた。私は、乳腺腫瘍マウスの甲状腺機能を判断するために、放射性沃度を用い、これ等の動物の I^{131} 摂取率を測定し、正常対照マウスと比較した。

第 1 章 実 験 方 法

實驗動物は、dd系、 NA_2 系マウス及び H 系マウスで、dd系、 NA_2 系マウスの乳癌発生例と、正常例を比較した。飼料は第 1 篇に於けると同様に、オリエンタル固型飼料、小麦、季節野菜及び水を与えたものとオリエンタル固型食のみを与えたものがある。雌マウスでは性周期による変動は避け難いので、腔内容を塗抹、鏡検して成績判定の参考にした。動物には、放

射性沃度を $3\mu c \sim 5\mu c$ づつ、尾静脈内に注射して、一定時間後に屠殺した。試料の作製は、Wollman 法高折の変法に従つた。剔出甲状腺は、秤量して後、ガラス製ホモゲナイザーに入れ、16.7mg %沃化ナトリウム加蒸溜水 1cc を加えて磨碎、均一化してから、更に沃化ナトリウム加蒸溜水を 4cc 加えて全量を 5cc とし、そのうちの 0.5cc をとつて直径 28mm のブリキ製軟膏罐に入れ、乾燥器中で乾固させた。各標本とも、同一の甲状腺について 3 個づつ作製し、 β 線をガイガー・ミューラー計数器で測定し、3 個の平均値を求めた。又、注射量の I^{131} の一定稀釈量を無処置マウスの甲状腺磨碎液に加えたもので標準標本をつくり、その計数値から、計算によつて I^{131} 摂取率を求めた。

マウスのあるものでは、一側甲状腺を本実験に供し他側は直ちにホルマリン固定後、ラジオオートグラフを作製し、比較検討した。

第 2 章 実 験 成 績

対照 79 例、乳癌 58 例について検索したところ、甲状腺の放射性沃度 I^{131} 摂取率は甚しく変動を示した。殊に、オリエンタル固型飼料のみで飼育したマウスの、 I^{131} 投与 24 時間後の摂取率は、対照 22 例、乳癌 43 例の殆んどが 1 % に達しなかつた。又、36 時間値、48 時間値、72 時間値でも同様であつた、これは、dd系、 NA_2 系、H 系、雑種等系の相違、気温、性周期、 I^{131} 投与量の多少によらなかつた。一方、混合飼料で飼育したマウス、及び混合餌料に切換えて 10 日以上を経て実験

に用いたマウスでは、10～30%の摂取率を示した。
オリエンタル固型飼料で飼育したものは、このように低い摂取率しか示さなかつたが、24時間後摂取率では、乳癌マウスは対照マウスに比べて、尚やや上回り、平均値は対照マウス18例0.6%に対して、乳癌マウス28例0.8%であつた(第10表)。

第10表 オリエンタル固型食飼育群の I^{131} 摂取率24時間値

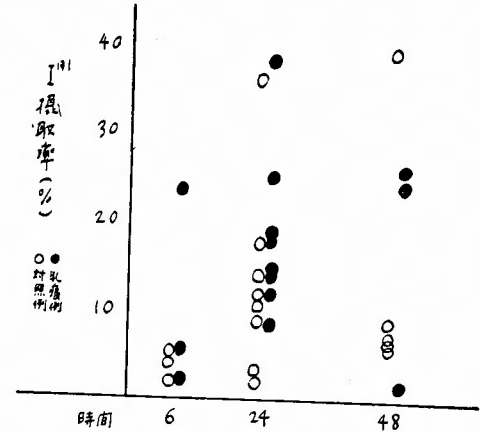
	例 数	摂 取 率 (%)
対 照 例	18	0.6
乳 癌 例	28	0.8

混合飼料で飼育したものでも、摂取率は可成りの変動を示し、且つ対照例と乳癌例との間には、明かな差異は認められず、乳癌例にやや高い摂取率を示すものが多いように思われた(第11表、第18図)。

第11表 混合食飼育群の I^{131} 摂取率24時間値

	例 数	摂 取 率 (%)
対 照 例	8	13.0±2.3
乳 癌 例	8	18.8±1.3

±…平均二乗誤差



第 18 図

腫瘍の大きさと摂取率の関係では、腫瘍の重さが体重の10%をこえるもの8例の24時間後摂取率は、平均値では、対照18例、及び腫瘍が体重の10%以下のもの10例の摂取率よりやや下回つた(第12表)。しかし、10%をこえるものでも、対照例の平均値を上回る摂取率を示すものもあつた。性周期との関係にも一定したも

第12表 腫瘍の大きさと摂取率(オリエンタル固型食飼育群)

	例 数	摂 取 率 (%)
腫瘍重量が体重の10%以下	10	0.9
10%以上	8	0.5

のではなく、対照雄マウスに於いても可成りの摂取率の変動を認めた。

考 按

甲状腺に於ける放射性沃度 (I^{131}) 摂取率は向甲状腺ホルモン投与による実験や、多くの臨牀観察によつて、甲状腺機能の判定上、可成り信頼度の高いものであるとされている。殊に、 I^{131} を投与して後、甲状腺に於ける摂取率を時間を追つて測定すると、その推移によつて、甲状腺機能の様子を、より正確に知りうる。しかし一般には、投与して一定時間後の摂取率を、1回だけ測定して判断する方法が行なわれ、このためには24時間値が広く用いられ、人間では10～40%の間にあり、機能亢進例ではこれよりも高く、機能低下例ではこれよりも低い。しかし、この方法ではしばしば相互の重複がみられるという。更に又、甲状腺機能に直接関係のない種々の条件が、甲状腺の I^{131} 摂取率に影響する。 I^{131} は血中に入つた後、その一部分は甲状腺に摂取されるが、残りの部分は腎臓から排泄され又他の組織、臓器にも拡散する。従つて腎臓の排泄機能が低下すれば、血漿 I^{131} の濃度が高くなり、摂取率は上昇する。又食餌中の沃度量も強い影響を与える。三宅、翠川等 (1953) は、白鼠に沃化カリウム1日量0.8mgを4日乃至12日間投与したところ、その甲状腺の I^{131} 摂取率が、48時間値で1%前後に低下したと報告しており、これは、沃度の持つ甲状腺抑制作用の外に、甲状腺が沃度で飽和されてくることによつて、甲状腺機能の指標のうち、 I^{131} 摂取率のみが低下するという機序も考えられなければならない。本実験に於いても、マウスの飼料の相違が甲状腺の I^{131} 摂取率に影響して、著明な低下を示した。即ち、オリエンタル固型飼料で飼育したものは、順調に發育して、甲状腺組織像にも特に変化はないのに、その凡てが I^{131} 24時間後摂取率1%或いはそれ以下という低値を示した。これは、同固型飼料が魚粉を混入した高蛋白食で比較的多量の沃度を含有するためと考えられる。従つて、混合飼料からオリエンタル固型飼料に切換えて、2日しか経たないものでも、 I^{131} 摂取率は同様に低下を示したし、混合飼料に切換えて10日を経たものでは

10%前後に上昇していた。気温や湿度、 I^{131} 投与量、投与方法によつても摂取率は影響を受けると思われるので、これ等の条件を極力同一としても、尚且つ認められた I^{131} 摂取率の動揺の原因の可成りの部分は、摂取食餌の沃度量の差が占めると考えざるを得なかつた。

Soliman, Reineke (1954)は、低沃度食で飼つた成熟マウスに I^{131} を注射し、6時間後の甲状腺に於ける放射能を測定した結果、摂取率は proestrus に最大で約16%、diestrus には約11%、estrus, metestrus に約9%であつたというが、私の実験では逆の成績を示すものもあつて、一定しなかつた。マウスの性周期は短いから、 I^{131} を投与して屠殺する迄の時間によつて、成績が異なることはありうると思われる。

オリエンタル固型飼料で飼育して摂取率の低下すること、摂取率に変動の多いことは、乳癌マウスに於いても同様である。しかし、24時間後の摂取率は対照例をやや上回るように思えた。又、乳癌の腫瘍が体重の

10%をこえる大きいものでは、小さいものに比べて、摂取率はやや低下している傾向が認められた。即ち、乳癌発生後も、可成りの期間甲状腺機能は概ね正常の範囲にあるが、腫瘍の増大に伴つて、幾分機能が低下してくるようである。このことは、癌腫によつて、マウスが一般的に衰弱してくることも関係するであろうが、その他にも、癌腫の発育経過に関係をもつ内分泌的要因の変動が影響するかも知れない。

小 括

1) マウスの甲状腺の放射性沃度 (I^{131}) 摂取率は、食餌によつて著しく影響される。オリエンタル固型飼料は、この種の実験には不適當である。

2) 乳癌マウスの甲状腺の放射性沃度 (I^{131}) 摂取率は、やはり可成り巾のある成績を示しけれども、正常対照との間には明かな相違は認められなかつた。

3) 腫瘍の重量が、体重の10%をこえるものでは、それ以下のものに比べて、幾分低い摂取率を示した。

第3篇 ラジオオートグラフによる研究

甲状腺の組織像とその機能の関係については、第1篇で述べたように一応の目安はあるが、詳細については未だ諸説があつて、個々の濾胞の機能状態を判断することはしばしば困難である。放射性沃度 (I^{131}) を使用して、甲状腺のラジオオートグラフを作製すれば、甲状腺組織内に於ける放射性沃度の分布、及び量を適確に知ることが出来、それによつて、濾胞の機能状態にも、より正当な判断を下すことが出来る。

ラジオオートグラフは、当初は組織切片を写真乾板の上に只重ねるだけの contact method が Lacasagne (1925) 等によつて行なわれたが、Bélanger, Leblond (1946) 等が Stripping method を、Evans (1947) が mounting method を、又 Leblond, Gross (1948) が coating method を行い、方法に改良を加えつつ研究業績を発表して来た。詳細な組織学的研究には、coating method が最も適するが、現在本邦では、そのための感光乳剤が入手し難いので、contact method や、stripping method 等が行なわれている。

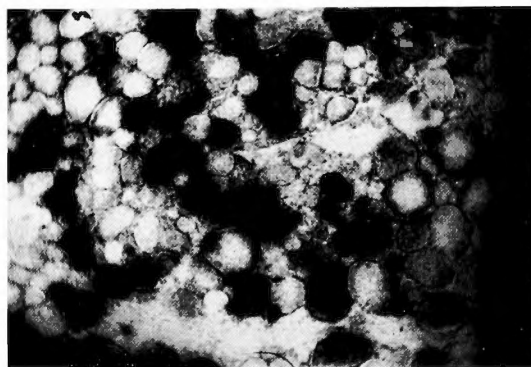
私は、乳腺腫瘍発生マウスの甲状腺にみられる著しい濾胞配列の不齊と、個々の濾胞の機能状態との関係を、より詳細に検索するために本法を行なつた。

第1章 実験方法

乳癌発生マウス及び対照マウスに、放射性沃度 (I^{131}) $3\mu\text{C}$ ~ $5\mu\text{C}$ を尾静脈から注射し、24時間後に屠殺して甲状腺を剔出し、ホルマリン固定、パラフィン包埋後、 5μ の厚さの切片となして、露出条件、現像条件を凡て同一とするために、比較すべき切片を同一の載物ガラスに貼付け、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、純アルコールで脱水後、1%セロイジン膜で被い、乾燥後、暗室内で富士ラジオオートグラフ乾板 (ストリツプ用) の感光乳剤膜を切片上に貼付け、光を遮つて保存し、一定期間の露出の後、コニドール現像、コニフィックス定着を行ない、水洗・乾燥し、検索した。

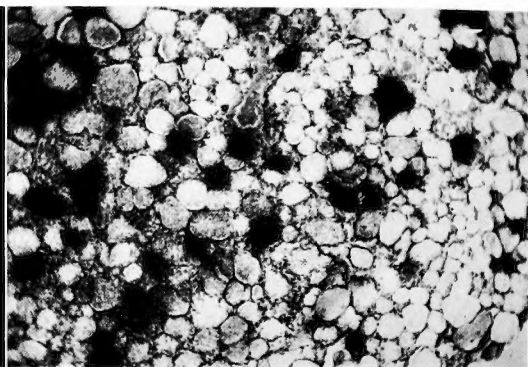
第2章 実験成績

高折 (1955) や Leblond (1948) 等も認めているように、正常マウスの甲状腺でも、各濾胞に集積された I^{131} 量には可成りの差があつて、決して全部の濾胞が同様に摂取しているのではない。第19、20図のように中央部の小濾胞には多く集積されているけれども、必ずしも濾胞の大きさにもよらなかつた。濾胞上皮内に殊に多量に認められるものも散見された。しかし、 I^{131} を多量に摂取する濾胞は、概ね一様にばらまかれて分布し、特に偏つているということはなく、全然集

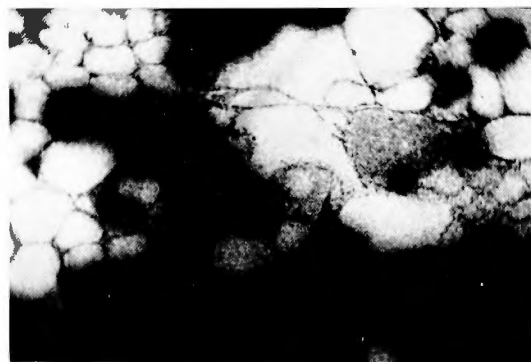


第 19 図

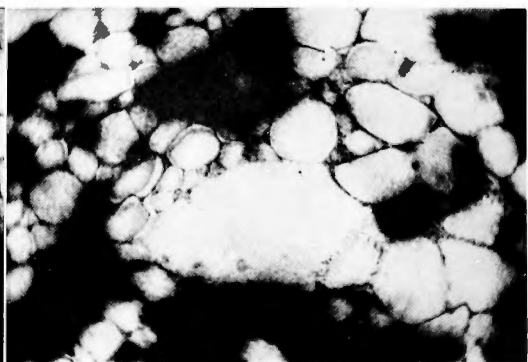
対照マウス甲状腺のラジオオートグラフ。中等大の濾胞がそろっているが、 I^{131} 集積状態は一様ではない。しかし、強く黒化を示す濾胞は、ほぼ全体にはばらまかれていて、偏在しない。上皮内に集積するものは輪状の黒化を示す。



第 20 図

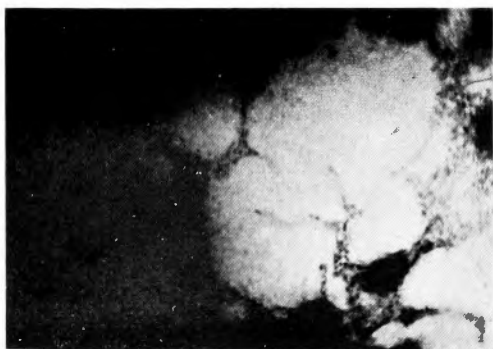


第 21 図



第 22 図

乳癌発生マウス甲状腺のラジオオートグラフ。中等大及び大きい濾胞で、全く I^{131} 集積を示さないものが多い、一方、これ等の間に、強い黒化を示す小濾胞群があつて、不斉が著明である。



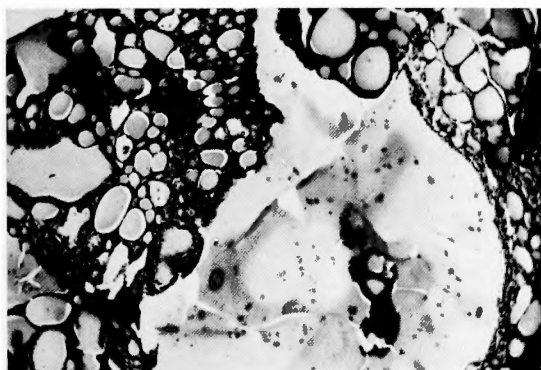
第23図 乳癌発生マウス甲状腺のラジオオートグラフ。巨大な融合濾胞にも、 I^{131} は集積しない。

集していない濾胞も稀であつた。これに反して、乳癌発生マウスでは、第21、22図のように、非常に黒化度の強い濾胞群と、全く放射能を示さない濾胞群とが偏

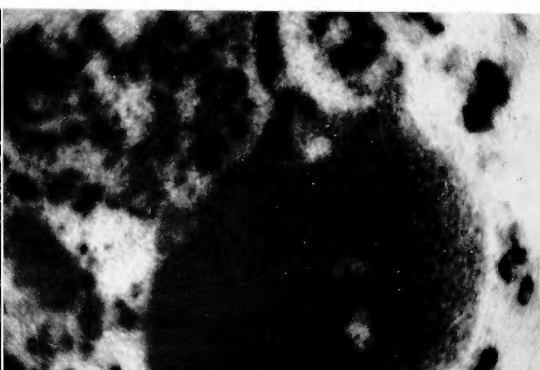
つて混在し、甚だ不規則且つ異様な感じを与えた。腺中央部にしばしばみられる大きな囊腫状の濾胞にも、全く I^{131} の集積はみられなかつた(第23図)。そして、これを補うように、小濾胞群は極めて強い摂取を示しこれによつて、甲状腺全体としての I^{131} 摂取率は高い値を示しうると考えられた。組織学的所見と対応してみても、腺小葉と I^{131} 摂取能との間にも関係はなかつた(第24図A,B)。1つの濾胞に於ては、これを構成する濾胞細胞間の機能の差を思わせる所見はなく、濾胞細胞に I^{131} の集積されているときは輪状に黒化を示し、濾胞内の一方向に偏つて黒化しているということもなかつた。

考 案

甲状腺機能を云々する場合、従来の機能検査の方法従つてその機能の表現は、甲状腺全体としての成績即ち各濾胞の機能の総合であつたし、実際に、生体の代

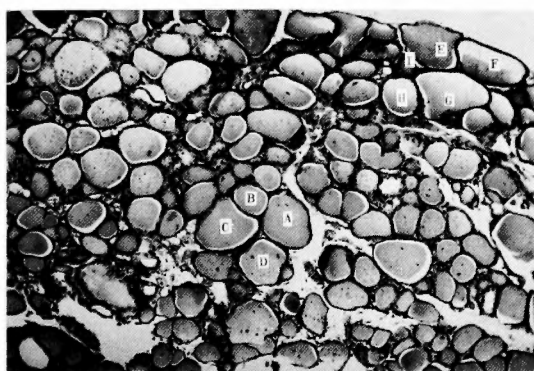


第 24 図. A.

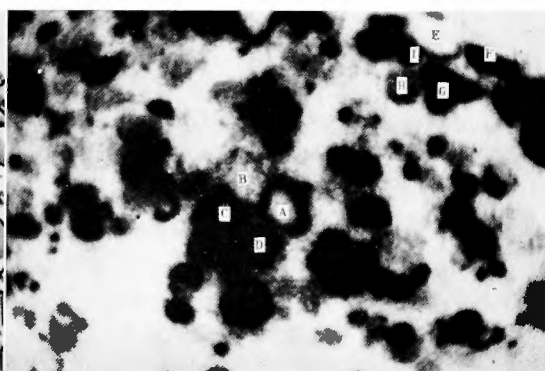


第 24 図. B.

甲状腺癌のラジオオートグラフ。こゝに形成された嚢腫には I^{131} の集積が著明である。



第 25 図. A.



第 25 図. B.

B図はA図のラジオオートグラフで、図内の A-D, E-I は同一小葉の濾胞であつて、隣接しながら、その I^{131} 摂取の状態に相違がみとめられる。

謝が正常に行われてゆくためにも、甲状腺機能異常が臨床症状として現われる場合も、そのような総合された甲状腺機能が意味を持つことは確かである。しかし、甲状腺の組織学的所見から、その濾胞の間には機能の差があるであろうということは、早くから多くの研究者によつて示唆されていた。放射性沃度を用いたオートラジオグラフによつて、このことが証明され、同時に、甲状腺の機能状態という言葉の意味にも新しいものが加えられ、その内容は、色々な機能の段階にあつて、色々な方向に向つて、その機能が動きつつある多くの濾胞の機能の和であつて、それ故に、甲状腺機能に影響しうる諸因子が、個々の濾胞によつて多様に反応され、その総和である甲状腺機能の亢進とか低下とかが、一律に決められない複雑さをもつてくるのであると思われる。甲状腺濾胞の I^{131} 摂取の多少には、腺小葉との関係も見出し難い一方、1ヶの濾胞に於いては、構成する濾胞細胞の機能は略同じような像を呈

しているから、この機能の相違をもたす因子は、濾胞単位で考えられなければならないであろう。乳癌マウスの甲状腺のラジオオートグラフは、正常マウスのそれに比べて、著しい黒化度の差と共に、それ等の濾胞の極めて不齊な混在を示した。Leblond (1948) によれば、甲状腺における無機沃度は切片作製過程で失われるので、ラジオオートグラフに証明される放射性沃度は有機のそれである。従つてこの所見は、 I^{131} 摂取、集積の凡てではないであろうが、これ等の黒化を示さない濾胞に於いて、有機合成が行われていない点で、機能異常のあることは明らかである。たとい甲状腺全体としての機能が、正常な範囲にあつても、これ等の甲状腺では、それは一部の極めて機能の盛んな濾胞の集団によつて維持遂行されているもので、多くの濾胞はその機能が著明に減退しているものと考えられる。

1) 正常マウスの甲状腺では、各濾胞の放射性強度 I^{131} 集積は一様ではないけれども、幾分中心部の小さい濾胞に多く集積されているほか、 I^{131} 集積の盛んな濾胞が腺全体にほぼ一様に分布している。

2) 乳癌マウスの甲状腺では、各濾胞間に I^{131} 集積量の著しい差があつて、全く集積を示さない濾胞群がある一方、極めて多量の I^{131} 集積を示す濾胞群があつて、それ等が不斉に混在している。

3) 甲状腺全体としての機能に異常がなくても、各濾胞単位としての機能異常にも意味を持たせるべきでこの原因を明かにすることは、甲状腺の機能支配をより明確にし、乳腺腫瘍発生マウスに於ける内分泌、自律神経環境をも明かにしうるものだと考える。

総括及び結語

乳腺腫瘍を発生したマウスでは、その甲状腺に著しい変化が認められた。その変化の主要なものは、濾胞の拡大、濾胞上皮の扁平化、更に上皮の萎縮、変性、剝脱及びコロイドの貯溜など、所謂休止濾胞が数多く認められること、その一方では、極く小さい濾胞の集りが混在して、濾胞の配列が極めて不斉な感じを与えるものが多いことで、濾胞の計測によつても、その関係が明らかに認められた。このような変化は、性ホルモン投与や、腫瘍の移植による変化とは異なつていて、乳腺腫瘍発生の内因と密接に結びつくものであることは明かである。そのように著しい変化はあるが甲状腺全体としての機能は、放射性強度 I^{131} 摂取率の面からは、正常対照との間に明かな差は認められず乳癌腫瘍の小さいものではむしろ機能の亢進をさへ推察せしめた。しかし、ラジオオートグラフによつてこの全体としての機能の維持は、拡大した濾胞の間に混在する小さい濾胞の、著しい機能亢進によつて行われているもので、多くの濾胞では、 I^{131} の摂取・集積が全く証明されず組織学的所見に一致して、著しい機能の不斉が認められた。

正常な甲状腺でも、個々の濾胞の機能は一様ではなく、この機能の差がある各濾胞を調節して、正しい甲状腺の機能を支配維持する機構はまだ充分明らかにされてはいないが乳腺腫瘍発生マウスに証明された、性腺に起源を有する、脳下垂体——副腎——性腺系のホルモンアンバランスが、甲状腺の機能調節機構にも異常な変動を繰返させる結果になつて、その組織像や機能の著しい変化、不斉を来したものであると考える。

本論文の要旨の一部は、日本内分泌学会第6回西日

本地方会において発表した。

擲筆するに臨み、終始御懇切な御教示を賜つた講師増田強三博士に深く感謝いたします。又、乳腺腫瘍発生マウスを頒与され、種々便宜を与えられた越哲也博士、アイソトープの入手、使用にあたり、御援助、御指導いただいた九間外喜雄博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Albert, A., A. Tenney and E. Ford: The effect of cortisone and corticotropin on the biologic decay of thyroïdal radioiodine. *Endocrinol.*, **50**, 324, 1952.
- 2) Andersen, D. H.: The effect of ovarian hormone on the pituitary, thyroid, and adrenal glands of spayed female rats. *Jour. Physiol.*, **83**, 15, 1935.
- 3) 安藤, 大槌, 東: 副腎皮質増殖に及ぼす因子 (特に下垂体, 男性ホルモン) について日内泌誌 **30**, 167, 1951.
- 4) Badrick, F. E., R. W. Brimblecombe, J. M. Reiss and M. Reiss: The influence of stress conditions on the uptake of I^{131} by the rat thyroid. *Jour. Endocrinol.*, **11**, 305, 1954.
- 5) Barry, G. and E. L. Kennaway: The structure of the thyroid in mice of different strains. *Amer. Jour. Cancer*, **29**, 522, 1937.
- 6) Belanger, L. F. and C. P. Leblond: Method for locating radioactive elements in tissues by covering histological section with photographic emulsion. *Endocrinol.*, **39**, 8, 1946.
- 7) Boatman, J. B., C. Russ, J. H. Sunder, A. Konnerth and C. Moses: I^{131} distribution in normal and hemithyroidectomized rats treated with desoxycorticosterone acetate. *Endocrinol.*, **134**, 50, 1952.
- 8) Chakraborty, K. P., A. Bose, K. L. Bhattacharya and N. N. Das Gupta: A study of human thyroid function by means of radioactive iodine. *Jour. Endocrinol.*, **10**, 308, 1954.
- 9) Chardard-Raimbault: Modifications histologique de la glands thyroid de souris au cour de la gestation. *Arch. Anat. Micr.*, **41**, 227, 1952. Cited by Yamamoto, 1956.
- 10) Evans, T. C.: Radioautographs in which the tissue is mounted directly on the photographic plate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **64**, 313, 1947.
- 11) Gorbman, A.: Metabolism of radioiodine by the near-term bovine fetus. *Endocrinol* **51**, 546, 1952.
- 12) Gross, J., R. Bogoroch, N. J. Nadler and C.

- P. Leblond: The theory and methods of the radioautographic localization of radioelements in tissues. *Amer. Jour. Rentgenol. and Radium Therapy*, **65**, 420, 1951.
- 13) Halmi, N. S.: Two types of basophils in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance. *Endocrinol.*, **47**, 289, 1950.
- 14) Halmi, N. S. and E. N. Bogdanove: Effect of thyroidectomy on ACTH content of rat adenohypophysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **77**, 518, 1951.
- 15) Halmi, N. S.: The effects of graded doses of thyroxin on the anterior pituitary of hypothyroid male albino rats. *Anat. Rec.*, **112**, 17, 1952.
- 16) Halmi, N. S.: Two types of basophils in the rat pituitary: "Thyrotrophs" and "Gonadotrophs" vs. beta and delta cells. *Endocrinol.*, **50**, 140, 1952.
- 17) Hamilton, J. G.: The rates of absorption of the radioactive isotopes of sodium, potassium, chlorine, bromine, and iodine in normal human subjects. *Amer. Jour. Physiol.*, **124**, 667, 1938.
- 18) Hamilton, J. G. and M. H. Soley: Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. *Amer. Jour. Physiol.*, **127**, 557, 1939.
- 19) Hamilton, J. G. and M. H. Soley: Studies in iodine metabolism of the thyroid gland in situ by the use of radio-iodine in normal subjects and in patients with various types of goiter. *Amer. Jour. Physiol.*, **131**, 135, 1940.
- 20) Haneda, Y.: Experimental studies on the relationship between the mammary tumors and the anterior lobe of the pituitary gland. *Arch. Jap. Chir.*, **28**, 721, 1959.
- 21) Hertz, S.: Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **38**, 510, 1938.
- 22) Hertz, S.: Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. *Amer. Jour. Physiol.*, **128**, 565, 1940.
- 23) Hertz, S. and A. Roberts: Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. *Endocrinol.*, **29**, 82, 1941.
- 24) Holt, M. W. and S. Warren: A radioautographic method for detailed localization of radioactive isotopes in tissues without isotope loss. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **73**, 545, 1950.
- 25) 藤森: ホルモンと乳癌 1953, 協同医書出版社, 東京
- 26) 井倉: 卵巣物質の甲状腺及び其他内分泌臓器に及ぼす影響 日内分泌誌, **3**, 1243, 1927.
- 27) 石井: 侵襲を契機とする甲状腺機能の研究. 日外会誌, **57**, 1, 1956.
- 28) 伊東: 甲状腺の形態学. 甲状腺の生理, 59, 1958. 協同医書出版社, 東京.
- 29) Jackson, C. M.: Effects of inanition upon the structure of the thyroid and parathyroid glands of the albino rat. *Amer. Jour. Anat.*, **19**, 305, 1916.
- 30) Karp, L. and B. Kostkiewicz: Experimenteller kolloidaler Kropf nach Follikulininjektion. *Klin. Wschr.*, **13**, 489, 1934.
- 31) Koshi, T.: Experimental studies on the histogenesis of mammary tumors and sexual hormones. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 323, 1958.
- 32) Kreitmair, H. and W. Sieckmann: Ueber 4,4'-dioxy --- diaethylstilben, eine synthetische Verbindung mit der Wirkung des Follikelhormons. *Klin. Wschr.*, **18**, 156, 1939.
- 33) 久保園: 甲状腺と胎盤との關係について. 日内分泌誌, **3**, 735, 1927.
- 34) Lacassagne, A.: Relationship of hormones and mammary adenocarcinoma in the mouse. *Amer. Jour. Cancer*, **37**, 414, 1939.
- 35) Lacassagne, A. and C. Lattes: *Jour. Radiol. Elect.*, **9**, 1, 1925. Cited by Evans, 1947.
- 36) Larinow, L. H.: Die Schilddruese bei Teer-, Impf- und Spontankrebse der Tiere (Weisse Mause u. Ratten). *Ztschr. Krebsforsch.*, **30**, 202, 1929.
- 37) Lathrop, A. E. and L. Loeb: Further investigations on the origin of tumors in mice. *Jour. Cancer Research*, **1**, 1, 1916.
- 38) Leblond, C. P.: Histological localization of radioactive compounds in tissue as illustrated with the help of radioiodine. *Recent Progress in Hormone Research*, **3**, 159, 1948.
- 39) Leblond, C. P., W. L. Percival and J. Gross: Autographic localization of radioiodine in stained sections of thyroid gland by coating with photographic emulsion. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **67**, 74, 1948.
- 40) Leblond, C. P. and J. Gross: Thyroglobulin formation in thyroid follicle visualized by "coated autograph" technique. *Endocrinol.*, **43**, 306, 1958.
- 41) Lee, M. O.: Basal metabolism in the rat during the oestrus cycle. *Amer. Jour. Physiol.*, **86**, 694, 1928.
- 42) 増田: 乳腺腫瘍の成立と性腺. 日内分泌誌, **34**,

- 847, 1958,
- 43) 増田：乳癌及びマストパチーのホルモン療法。総合医学, **13**, 1195, 1956.
- 44) 増田：腫瘍の成立と内分泌。最新医学, **13**, 2147, 1958,
- 45) 増田, 宅間：乳腺腫瘍と副腎皮質。日本臨牀, **14**, 243, 1956.
- 46) 増田, 越, 宅間：乳腺腫瘍と卵巣, 副腎皮質の關係。癌の臨床, **2**, 459, 1956.
- 47) 増田 Mastopathie. 内分泌のつどい, 第8集, 346, 1956.
- 48) 増田：乳癌, マストパチー(乳腺症)の形態発生——動物, 特にマウスについて, 外科研究の進歩, 第7集. 31, 1958.
- 49) 増田：乳癌と乳腺症(マストパチー)診療, **10**, 1952, 1957.
- 50) 三宅, 岡島, 吉田, 井戸, 市田, 翠川, 森：放射性ヨードによる甲状腺機能及びヨード代謝の研究。岐阜医大紀要, **1**, 51, 1953.
- 51) Moszkowicz, L.: Sexualzyklus, Mastopathie und Geschwulstwachstum der Mamma. Arch. Klin. Chir., **144**, 138, 1927.
- 52) Murphy, J. B., M. D., and E. Sturm: Effect of prepuberty castration on subsequent cancer implantation. Jour Exp. Med., **42**, 155, 1925.
- 53) 武藤：Follicular hormone and thyroidea. 日本病理誌 **22**, 223, 1932.
- 54) Nathanson, I. T., A. M. Brues and R. W. Rawson: Effect of testosterone propionate upon thyroid and parathyroid glands of intact immature female rat. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **43**, 737, 1940.
- 55) 仲川, 北村：オリエンタル固型飼料の分析結果について。実験動物情報, **4**, 3, 33, 1955.
- 56) Ohida, S.: Histological studies of the thyroid gland of the mouse after castration. Fol. Anat. Jap., **26**, 347, 1954.
- 57) Puntriano, G. and J. Meites: The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. Endocrinol., **48**, 217, 1951.
- 58) Purves, H. D. and W. E. Griesbach: The site of follicle stimulating and luteinizing hormone production in the rat pituitary. Endocrinol., **49**, 244, 1951.
- 59) Rohdenburg, M. D., and Bullock, M. D.: A histological study of the internal secretory glands in mice bearing spontaneous tumors Jour. Med. Research, **33**, 147, 1915.
- 60) 斉藤：甲状腺沃度含有量に及ぼす諸種内分泌物質の影響。日内泌誌, **3**, 137, 1927.
- 61) 斉藤, 田中：甲状腺の代償性肥大と沃度含有量日内泌誌, **3**, 569, 1927.
- 62) Sawasaki, Y.: Histological studies of the thyroid gland of the rabbit during pregnancy. Fol. Anat. Jap., **27**, 269, 1955.
- 63) Scharf, J-H., F. Ehrenbrand and W. Foerster: Zschr. Zellforsch., **41**, 132, 1951. Cited by Shibusawa, 1958.
- 64) Scharf, J-H. and Foerster: Zschr. Zellforsch **40**, 117, 1954. Cited by Shibusawa, 1958.
- 65) Schinger, A.: Ueber Carcinoma mammae. Centr. Chir., **16**, Beiträge zum No. **29**, 55, 1889.
- 66) 沢沢：視床下部—下垂体—甲状腺系, 甲状腺の生理, **1**, 1958. 協同医書出版社, 東京.
- 67) Soliman, F. A. and E. P. Reineke: Influence of variations in environmental temperature and thyroid status on sexual function in young female mice. Amer. Jour. Physiol., **168**, 400, 1952.
- 68) Soliman, F. A. and E. P. Reineke: Changes in uptake of radioactive iodine by the thyroid of the rat during the estrous cycle. Amer. Jour. Physiol., **178**, 89, 1954.
- 69) Soliman, F. A. and E. P. Reineke: Cyclic variation in thyroid function of female mice as assessed by radioactive iodine. Jour. Endocrinol., **10**, 305, 1954.
- 70) 杉山：白鼠甲状腺の発生学的殊に組織発生学的研究。名古屋医会誌, **50**, 1171, 1939,
- 71) 高折：諸種ステロイドホルモンの甲状腺に及ぼす影響。日内泌誌, **30**, 1, 1955.
- 72) Takuma, K.: Histological studies on the relation of the adrenal glands and ovaries to the neoplastic diseases of the breast. Arch. Jap. Chir., **27**, 650, 1858.
- 73) 田坂：体温調節及び基礎代謝と甲状腺。甲状腺の生理, **59**, 1958. 協同医書出版社, 東京.
- 74) 田坂, 小田, 岩岡, 片岡：I¹³¹による甲状腺機能の研究(第1報)下垂体副腎皮質系と甲状腺日内泌誌, **30**, 113, 1954.
- 75) Taylor, H. C. and C. Waltman: A hyperplasias of mammary gland in the human being and in the mouse. Morphological and etiological contrasts. Arch. Surg., **40**, 733, 1940.
- 76) Wollman, S. H. and R. O. Scow: The effect of propylthiouracil on radio iodide concentrating by the thyroid gland in normal and hypophysectomized mice. Endocrinol., **53**, 332, 1953.
- 77) 山本：内分泌機能の協働. 1956, 協同医書出版社, 東京.
- 78) 安田：生殖腺と諸種内分泌臓器殊に甲状腺との關係について。日内泌誌, **4**, 45, 1928.